Klimik Dergisi 2023; 36(3): 177-82

ÖZGÜN ARAŞTIRMA ORIGINAL ARTICLE

Bruselloz Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi: Beş Yıllık Deneyim

Retrospective Evaluation of Patients with Brucellosis- 5 Years of Experience

Emine Türkoğlu-Yılmaz[1], Zeliha Arslan[1]

[1]*Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye*

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Tokat yöresinde bruselloz tanısı konulan hastaların laboratuvar bulgularının, tedavi rejimlerinin, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Bu kesitsel çalışmada, Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde bruselloz tanısı ile takip edilen 236 erişkin hastanın sonuçları restrospektif olarak değerlendirildi. Hasta verilerine, hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldı. Bruselloz tanı kriterleri; kültür pozitifliği, Wright testinde ≥ 1/160 titrasyonda pozitiflik saptanması ya da 2-3 hafta aralıkla tekrarlanan Wright testinde 4 katlık titre artışı olması olarak belirlendi. Hastaların demografik verileri, semptomları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Erkek hasta sayısı 170 (%72) olup yaş ortalaması 44.47±16.64 yıl idi. Hastaların 125 (%53)'i hayvancılıkla uğraşıyor, 51 (%21.6)'i taze süt ürünü tüketiyor, 31 (%13.1)'i ise bruselloz tanılı bir aile bireyi ile yaşıyordu. Yedi (%2.9) hasta Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ön tanısı ile yatırılıp akut bruselloz tanısı almıştı. En sık görülen üç semptom; kas eklem ağrısı (%70.3), ateş (%50.8) ve terlemeydi (%43.2). Hastaların %13.6'sında spondilodiskit, %8.2'sinde epididimoorşit, %0.4'ünde nörobruselloz saptandı ve %7.2'sinde kan kültürü pozitifti. C-reaktif protein (CRP) yüksekliği %91.5'inde, eritrosit sedimantasyon hızı yüksekliği %48.3'ünde saptanırken; hematolojik bulgular arasında en sık görülen üç bulgu sırası ile anemi (%28), lökopeni (%10.6) ve trombositopeni (%8.5) idi. Hastaların %36'sına doksisiklin+rifampisin, %5.8'ine doksisiklin+gentamisin, %5.4'üne doksisiklin+streptomisin ve %29.7'sine doksisiklin+rifampisin+gentamisin kombinasyonu başlanmıştı. Kalan 54 (%22.9) hastaya ise alternatif tedavi rejimleri başlanmıştı.

Sonuç: Bruselloz, zoonotik bir hastalık olarak yöremizde önemini korumaya devam etmektedir. Ateş, kas eklem ağrısı, terleme ile başvuran, epidemiyolojik öyküsü olan, akut faz reaktanı yüksekliği ve sitopenisi olan hastalarda ön tanıda yer almalıdır. Endemik bölgede yaşayanlarda bir diğer zoonotik hastalık olan KKKA ile karışabileceği de akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, *Brucella* spp., epidemiyoloji

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the epidemiological, clinical features, laboratory findings, and treatment regimens of patients with brucellosis in the Tokat region.

Methods: In this cross-sectional study, the data of 236 adult patients followed with brucellosis in Tokat Gaziosmanpaşa University Medical Faculty Hospital between January 2016 and December 2021 were evaluated retrospectively. Diagnostic criteria of brucellosis were determined as culture positivity, or positivity in the Wright test at ≥ 1/160 titration, or a 4-fold increase in titer of the Wright test repeated at 2 - 3 week intervals. Demographic data, symptoms, physical examination findings, and laboratory results of the patients were evaluated.

Results: 72% (n=170) of the patients were male, and the mean age was 44.47±16.64. 53% (n=125) were engaged in animal husbandry, 21.6% (n=51) consumed unpasteurized dairy products, and 13.1% (n=31) had a family member with brucellosis. Seven (2.9%) patients with a prediagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) were diagnosed with acute brucellosis. The most common symptoms were muscle-joint pain (70.3%), fever (50.8%), and sweating (43.2%). Spondylodiscitis was observed in 13.6%, epididymal-orchitis in 8.2%, and neurobrucellosis in 0.4% of the patients. Blood culture positivity was detected in 7.2% of the cases. 91.5% had elevated C-reactive protein (CRP) levels, and 48.3% had elevated erythrocyte sedimentation rates. The most common hematological findings were anemia (28%), leukopenia (10.6%), and thrombocytopenia (8.5%). As a therapy doxycycline + rifampicin combination was started at 36%, doxycycline + gentamicin to 5.8%, doxycycline + streptomycin to 5.4%, and doxycycline + rifampicin + gentamicin to 29.7% of the patients. Alternative treatment regimens were given to 22.9% (n=54) of the patients.

Conclusion: Brucellosis is still a critical zoonotic disease in our region. It should be kept in mind when diagnosing patients with fever, muscle-joint pain, and sweating, with epidemiological histories, have elevated acute phase reactants and cytopenia. It should also be remembered that brucellosis can be confused with CCHF in endemic areas.

Keywords: Brucellosis, *Brucellae* spp., epidemiology

Cite this article as: Türkoğlu-Yılmaz E, Arslan Z. [Retrospective evaluation of patients with brucellosis- 5 years of experience]. Klimik Derg. 2023;36(3):177-82. Turkish. **Sorumlu Yazar / Correspondence:** Emine Türkoğlu-Yılmaz, **E-posta / E-mail:** eminee43@hotmail.com, **Geliş / Received:** 16 Kasım/ November 2022, **Kabul / Accepted:** 20 Aralık / December 2022, **Yayın Tarihi / Published Date:** 30 Eylül / September 2023, **DOI:** 10.36519/kd.2023.4470

GİRİŞ

Bruselloz, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde endemik olarak görülen, insan ve çiftlik hayvanlarında morbiditelere neden olan bir infeksiyon hastalığıdır (1). *Brucella* bakterileri, 0.5 ila 0.7 mikron çapında ve 0.6 ila 1.5 mikron uzunluğunda, küçük, hareketsiz, fakültatif hücre içi aerob basillerdir (2). Gram boyamada, tek, küçük, Gram-negatif kokobasiller olarak izlenirler (3). *Brucella* suşlarını izole edebilmek için kültür ortamlarını kan ya da serum ekleyerek zenginleştirmek gerekmektedir. Optimum büyüme sıcaklığı 35 ila 37 °C'dir. *Brucella abortus* ve *Brucella suis*' in bazı biyovarları ek olarak karbondioksit de gerektirir (4). Koloniler genellikle kabarık, konveks, 0.5 ila 1.0 mm çapında olup pürüzsüz, parlak bir yüzeye sahiptir (3). Zor ve geç üreyen bakteriler olmalarına karşın otomatize kan kültürü sistemleri ile bir haftada izole edilebilmektedirler (5,6). Kan kültürü dışındaki doku kültürlerinde ise üreme süresi üç haftayı bulabilmektedir (7).

İnsanlar için, brusellozun en temel bulaşma yolu, infekte hayvanların pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin (taze peynir, tereyağı, dondurma, vb.) tüketimidir. İnfekte hayvan dokularının ya da sekresyonlarının insan cildi ya da mukozasına direkt temasının yanı sıra infekte aerosollerin inhalasyonu diğer önemli bulaşma yollarındandır (7). Nadiren insandan insana geçiş olguları tanımlanmıştır. Kan transfüzyonu, doku nakli, emzirme, cinsel temas, konjenital bulama ve nozokomiyal bulaşma ile geçiş de olabilmektedir (8-11).

Küresel ölçekte, yıllık olarak 150-250 bin civarında insan brusellozu olgusu bildirimi yapılmaktadır (1). Bruselloz Türkiye'de de endemik olarak görülmektedir. Tüm ülkede yaygın olmasına karşın, olguların en sık görüldüğü bölgeler Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu'dur. Sağlık Bakanlığı'nın 2017 verilerine göre infeksiyonun ülkemizdeki insidansı 100 000'de 7.9 iken Tokat ilindeki insidans 9.6'dır (12).

Bu çalışmada, 2016-2021 yılları arasındaki beş yıllık zaman diliminde infeksiyonun endemik görüldüğü Tokat yöresindeki bir üniversite hastanesinde bruselloz tanısı alan hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin yanı sıra laboratuvar bulguları ve tedavi rejimlerinin incelenmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER

Çalışmanın Tasarımı

Çalışma; retrospektif, kesitsel tipte, tek merkezli olarak planlandı ve Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 2016-2021 yılları arasında bruselloz tanısı ile takip edilen olgular çalışmaya dahil edildi. Hastaların; yaş ve cinsiyet bilgisi, bruselloz için mesleki risk varlığı (hayvancılık, kasaplık, mezbaha çalışanı, sağlık çalışanı, laboratuvar çalışanı gibi), komorbid durumu, semptomları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, bruselloz için verilen tedavi rejimi ve süresi gibi bilgileri kaydedildi. Verilere hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşıldı.

Çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12 Mayıs 2022 tarihinde 22-KAEK-101 karar numarasıyla onaylandı.

Olgu Tanımlamaları

Aşağıda belirtilen tanı kriterinden en az birini karşılayan bireyler bruselloz hastası olarak kabul edildi (13):

1. Brusellozu düşündürecek epidemiyolojik öyküsü ve semptomu olması,
2. Aşağıda belirtilen laboratuvar bulgularından en az birinde pozitiflik saptanması,
   - Wright testinde ya da Coombs'lu Wright testinde 1/160 titre ve üzerinde pozitiflik olması,
   - Başlangıçta Wright titresi 1/160'ın altında olan bireylerde 2-3 hafta ara ile yapılan Wright testinde ya da Coombs'lu Wright testinde 4 katlık titre artışı olması,
   - Kan, beyin omurilik sıvısı ya da lokalize organ tutulumu olan bireylerde tutulumun olduğu doku veya vücut sıvısında kültür yöntemi ile *Brucella* bakterilerinin izole edilmesi.

Bruselloz şüpheli tüm hastalar için Rose Bengal testi çalışıldığı ve pozitiflik saptanan tüm hastalarda Wright testi de yapıldığı tespit edildi. Kliniğe yatırılan tüm hastalardan iki set kan kültürü alınmış olup ayaktan takip edilen hastalardan kan kültürü alınmamıştı. Nörobruselloz şüpheli tüm olgulardan beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü alındığı saptandı. Klinik örneklerden izole edilen *Brucella* spp. izolatlarının tanımlanması için VITEK-2 (BioMérieux, Fransa) otomatize kültür sistemi kullanıldığı tespit edildi.

Hastalar semptom ve klinik bulguların ortaya çıkış zamanına göre dört kategoride değerlendirildi:

1. Akut bruselloz (<2 ay),
2. Subakut bruselloz (2-12 ay),
3. Kronik bruselloz (>12 ay),
4. Relaps bruselloz (tedavi tamamlandıktan sonraki bir yıl içinde belirti ve semptom tekrarı, vücut örneklerinde üreme, yeni çıkan patolojik/radyolojik bulgu, yüksek IgG düzeyi).

Osteoartiküler tutulum, uyumlu klinik ile birlikte radyolojik görüntüleme [direkt radyografi ve/veya manyetik rezonans (MR) ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi] bulgusunun olması durumunda tanımlandı (14). Epididimoorşit, uyumlu klinik (skrotal ağrı ve/veya şişlik ve/veya hassasiyet) ile birlikte ultrasonografik bulgunun saptanması durumunda tanımlandı (15). Endokardit tanısı, Duke kriterleri (iki majör veya bir majör + üç minör veya beş minor veya patolojik tanı) ile konuldu (16).

Nörobruselloz, bruselloz tanısı kesinleşmiş olguda aşağıda tanımlanan kriterlerden birinin olması durumunda tanımlandı (17):

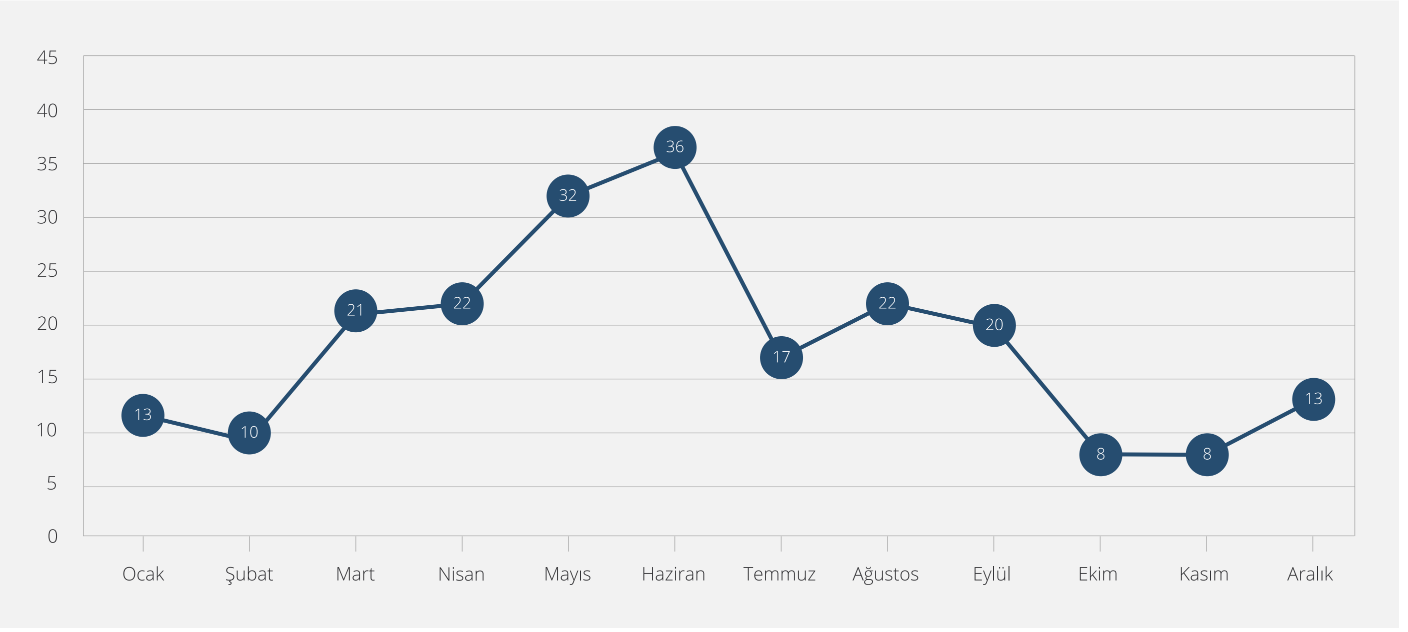
1. Hastada nörolojik bir semptom ya da bulgu olması,
2. Beyin omurilik sıvısında *Brucella* bakterilerinin izole edilmesi ve/veya *Brucella* antikor pozitifliği saptanması,
3. Beyin omurilik sıvısında lenfositoz, protein yüksekliği ve glukoz düşüklüğü saptanması,
4. Radyolojik görüntülemede (beyin MR ya da BT) santral sinir sistemi infeksiyonu ile uyumlu bulgu saptanması.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 22.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenler için hasta sayıları ve frekans tabloları kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için tanımlayıcı istatistiksel veriler, ortalama±standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlere ait veriler ise ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile gösterildi.

BULGULAR

Çalışmaya 236 hasta dahil edildi. Hastaların 170 (%72)'i erkek olup yaş ortalamaları 44.47±16.64 yıl idi. Olguların 125 (%53)'inin hayvancılıkla



Şekil 1. Hastaların Başvuru Aylarına Göre Dağılımı

Tablo 1. Hastaların Semptomları

Semptomlar	n (%)
Kas-Eklem Ağrısı	166 (70.3)
Ateş	120 (50.8)
Terleme	102 (43.2)
Halsizlik	98 (41.5)
Bel Ağrısı	96 (40.7)
Testiste Şişlik	63 (26.7)
İştahsızlık	53 (22.5)
Kilo Kaybı	32 (13.6)
Bulantı Kusma	26 (11)
Baş Ağrısı	23 (9.7)
Karın Ağrısı	19 (8.1)
Öksürük	1 (0.4)
Bulanık Görme	1 (0.4)
Boğaz Ağrısı	1 (0.4)
Uykusuzluk	1 (0.4)

uğraştığı, 51 (%21.6) olgunun ise taze süt ve/veya süt ürünü tüketimi öyküsü olduğu tespit edildi. Aile bireyleri ile eş zamanlı bruselloz tedavisi alan olgu sayısı 31 (%13.1) idi. Olguların aylara göre dağılımı Şekil 1'de verildi.

Hastaların 48 (%20.3)'inde en az bir komorbid hastalık öyküsü vardı. En sık görülen komorbid hastalıklar sırasıyla 12 (%5) hastada hipertansiyon (HT), yedi (%2.9) hastada diabetes mellitus (DM), dört (%1.6) hastada ise koroner arter hastalığı (KAH) idi. Yedi (%2.9) hasta Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ön tanısı ile yatırılıp akut bruselloz tanısı almıştı. Olguların 180 (%76.2)'i akut bruselloz, 47 (%19.9)'si subakut bruselloz, dokuzu (%3.8) kronik bruselloz, 22 (%9.3)'si ise relaps bruselloz hastası idi. Relaps olguların 11 (%50)'i tedavilerini süresi tamamlanmadan bırakmış olup dördü (%18.2) ilaç dozlarını eksik kullanmıştı. Yedi (%31.8) hastada ise uygun doz ve uygun sürede antibiyotik tedavisi almalarına karşın relaps olmuştu. Olguların semptomları Tablo 1, fizik muayene bulguları ve organ tutulumları ise Tablo 2'de verildi.

Wright testinin sonucu tüm hastalarda pozitifti. Hastaların 222 (%94)'sinde pozitiflik titresi 1/160 ve üzerindeydi; 14 (%5.9) hastada ise takipte dört katlık titre artışı saptandı. Kan kültürü hastaların 48 (%20.3)'inden alınmıştı ve 12 (%5)'sinde *Brucella* spp. üremesi olmuştu (Tablo 3).

Hastaların 85 (%36)'ine doksisiklin+rifampisin, 14 (%5.8)'üne doksisiklin+gentamisin, 13 (%5.4)'üne doksisiklin+streptomisin ve 70 (%29.7)'ine doksisiklin+rifampisin+gentamisin kombinasyonu başlandığı tespit edildi. Geriye kalan 54 (%22.9) hastaya ise alternatif tedavi rejimleri başlanmıştı. Medyan tedavi süresi altı hafta olup tedavi süreleri 1-72 hafta arasında değişiyordu. Hastaların 24 (%10.1)'ü tedavisini tamamlamamıştı. Söz konusu hastalar 1-5 hafta arası tedavi alıp tedaviyi kendileri bırakmıştı.

İRDELEME

Brusellozun semptomları non-spesifik olduğundan ayırıcı tanısı oldukça geniştir ve hastalar yanlış tanı alabilmektedir. Bruselloz ve KKKA, kırsal kesimde yaşayan ve hayvancılıkla uğraşanlarda sık görülen iki zoonotik infeksiyondur. Ateş, kas-eklem ağrıları, baş ağrısı her iki infeksiyondaki ortak semptomlar olup lökopeni, anemi, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliği ortak laboratuvar bulgularıdır (18,19). Duygu ve arkadaşlarının (18) çalışmasında, KKKA ön tanısı ile yatırılan hastaların %5.3'ünde bruselloz saptanmıştır. Aynı çalışmada bruselloz ve KKKA koinfeksiyonu saptanan hasta oranı ise %5 olarak bulunmuştur. Literatürde, KKKA ve bruselloz koinfeksiyonu şeklinde bildirilen olgu sunumlarının yanı sıra söz konusu infeksiyonların birbirini taklit etmesi nedeniyle başlangıçta hekimi yanıltan monoinfeksiyon şeklinde olgu sunumları da bulunmaktadır (19-22). Bizim çalışmamızda da KKKA ön tanısı ile yatan yedi hastaya akut bruselloz tanısı konulduğu tespit edildi. Endemik bölgelerde yaşayan ve hayvancılıkla uğraşan KKKA ön tanılı hastaların ayırıcı tanısında bruselloz mutlaka yer almalıdır.

Tablo 2. Hastaların Fizik Muayene Bulguları ve Organ Tutulumları

	n (%)
Fizik Muayene Bulguları	
Ateş	117 (49.5)
Splenomegali	11 (4.7)
Hepatomegali	8 (3.4)
Lenfadenopati	5 (2.1)
Organ Tutulumları	
Sakroileit	70 (29.7)
Diskit	32 (13.6)
Orşit	14 (8.2)
Endokardit	1 (0.4)
Nörobruselloz	1 (0.4)

Bruselloz, çoğu ülkede varlığını devam ettiren global bir halk sağlığı sorunudur. Her yaştan ve her iki cinsiyetten bireylere bulaşabilmektedir. Hayvancılıkla uğraşanlar, taze süt ve süt ürünü tüketenler risk altındadır (7,23). Çalışmamızda da her iki cinsiyetten hasta olmakla birlikte erkek olgu (%72) yoğunluğu daha fazlaydı. Çalışmamıza dahil edilen olguların %53'ünün hayvancılıkla uğraştığı, %21.6'sının ise taze süt ve/veya süt ürünü tükettiği tespit edildi. Erkek olguların fazla olmasının nedeninin riskli faaliyetlerle daha fazla uğraşmalarından kaynaklı olduğu düşünüldü.

Bruselloz, ülkemizde yılın her döneminde görülmekle birlikte, kırsal alanda faaliyetlerin arttığı, koyunların yavrulama dönemleriyle birlikte, taze süt ve süt ürünleri tüketiminin yoğunlaştığı, ilkbahar ve yaz aylarında daha sık karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamıza benzer şekilde, Sağmak-Tartar'ın (24) ve Gür ve arkadaşlarının (25) çalışmalarında da en sık olgu sayısına ilkbahar ve yaz aylarında ulaşılmıştır.

Çeşitli çalışmalarda, *Brucella* "broth"-subkültür ve Castaneda yöntemi ile kan kültürlerinde *Brucella* spp. izolasyon oranı akut bruselloz olgularında %54.7-83.3, kronik bruselloz olgularında ise %0-40 oranlarında bildirilmiştir (26-28). Otomatize kan kültürü sistemlerinde yedi günlük inkübasyon sonrası üreme oranının %100'e çıkabildiği gösterilmiştir (6). Çalışmamızda, tüm olgular arasında kültür pozitifliği %5 olarak tespit edilmişken kültür alınan olgular arasında pozitiflik oranı %25 idi. Hastaların çoğu poliklinikte takip edildiği için kan kültürü alma oranı çok düşük olarak tespit edildi. Bu oranın düşük olması nedeniyle kan kültürü pozitiflik oranının da düşük olduğu kanısındayız.

Bruselloz tipik olarak, ateş yüksekliği, gece terlemeleri ve halsizlikle karakterizedir; kilo kaybı, sırt ağrısı, baş dönmesi, baş ağrısı, dispeptik yakınmalar, karın ağrısı, öksürük ve depresif belirtiler de görülebilir (7). Çalışmamızda en sık görülen semptomlar kas ve eklem ağrılarının (%70.3) yanı sıra ateşti (%50.8). Buzgan ve arkadaşları (29) ile Köse ve arkadaşlarının (30) çalışmalarında da en sık saptanan bulgular ateş yüksekliği ile birlikte kas ve eklem ağrılarıdır. Bruselloz seyrindeki fizik muayene bulguları ise oldukça çeşitli ve non-spesifiktir (7). İran'da yapılan bir çalışmada, splenomegali %5.7 oranı ile en sık saptanan fizik muayene bulguları arasındaydı (31). Işlak-Demir ve arkadaşlarının (32) çalışmasında, lenfadenopati %1.7 oranında saptanmıştır. Kara ve arkadaşlarının (33) çalışmasında da %8.5 oranında hepatomegali tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise olguların %4.7'sinde splenomegali, %3.4'ünde hepatomegali, %2.1'inde lenfadenopati saptanmış olup bulgularımız literatürle benzerdi.

Tablo 3. Hastaların Laboratuvar Bulguları

	n (%)
Lökosit Sayısı (Ortalama±SS) (10^3)	7.0±2.5
Lökopeni	25 (10.6)
Lökositoz	16 (6.8)
Nötrofil Sayısı (Ortalama±SS) (10^3)	3.9±2.0
Nötropeni	10 (4.2)
Nötrofili	11 (4.7)
Lenfosit Sayısı (Ortalama±SS) (10^3)	2.3±0.9
Lenfositoz	16 (6.8)
Lenfopeni	6 (2.5)
Hb (Ortalama±SS)	13.5±1.7
Anemi	66 (28)
Polistemi	8 (3.4)
Trombosit Sayısı (Ortalama±SS) (10^3)	260.2±92.9
Trombositopeni	20 (8.5)
Trombositoz	9 (3.8)
CRP Değeri (Ortalama±SS)	27.7±39.7
CRP Yüksekliği	216 (91.5)
ESH Değeri (Ortalama±SS)	31.5±24.5
ESH Yüksekliği	114 (48.3)
AST Değeri (Ortalama±SS)	36.3±36.8
AST Yüksekliği	65 (27.6)
ALT Değeri (Ortalama±SS)	39.6±44.7
ALT Yüksekliği	74 (31.1)

SS: Standart sapma, **Hb:** Hemoglobin, **CRP:** C-reaktif protein, **ESH:** Eritrosit sedimantasyon hızı, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz.

Anemi: Hemoglobin değerinin, kadınlarda 12 gr/dl, erkeklerde ise 13 gr/dl'nin altında olması.
Polisitemi: Hemoglobin değerinin, kadınlarda 16 gr/dl, erkeklerde ise 16.5 gr/dl'nin üzerinde olması.
Lökopeni: Lökosit sayısının 4000/mm^3'ün altında olması.
Lökositoz: Lökosit sayısının 10 000/mm^3'ün üzerinde olması.
Trombositopeni: Trombosit sayısının 150 000/mm^3'ün altında olması.
Trombositoz: Trombosit sayısının 450 000/mm^3'ün üzerinde olması.
ESR Yüksekliği: Eritrosit sedimantasyon hızının (ESH) 20 mm/saat' in üzerinde olması.
CRP Yüksekliği: CRP değerinin 0.5 mg/dl'in üzerinde olması.
AST ve ALT Yüksekliği: AST ve ALT değerlerinin 40 Ü/lt'nin üzerinde olması.

Olgular, semptom süresine göre akut, subakut ve kronik bruselloz olarak sınıflandırılmaktadır. Kronik olgular genelde beş yıl içinde tanı almalarına karşın literatürde 57 yıl sonra tanı alan olgu bildirimi bulunmaktadır (34). Ülkemizde yapılan 1028 serilik bir çalışmada, bruselloz olgularının %61.6'sı akut, %21.6'sı subakut, %13.6'sı ise kronik olarak tespit edilmiştir (29). Çalışmamızda yer alan olguların ise %76.6'sı akut, %19.9'u subakut, %3.8'i ise kronik bruselloz hastasıydı.

Brusellozda çeşitli organ tutulumlarına sık rastlanır. En yaygın olarak osteoartiküler organlar tutulmakta olup sakroileit öne çıkmaktadır. Genitoüriner bruselloz ikinci en yaygın organ tutulumudur; klinikte sıklıkla orşit/epididimoorşit şeklinde ortaya çıkar. Nörobruselloz çeşitli serilerde %10'a varan oranlarda bildirilirken, kardiyak tutulum olguların %3'ünde karşımıza çıkmaktadır (7). Çalışmamızda da en sık saptanan tutulumlar sakroileit (%29.7), diskit (%13.6) ve orşit (%8.2) idi. Şahin ve arkadaşlarının (30) çalışmasında, osteoartiküler organ tutulum oranı %13.2, Köse ve arkadaşlarının (35) çalışmasında ise %13.9 oranında bulunmuştur. Epididimoorşit ve endokardit oranları ise farklı çalışmalarda sırasıyla %0.9-14.3 ve %0.9-3.7 arasında bildirilmiştir (29,30,36,37). Buzgan ve arkadaşlarının (29) çalışmasında, olguların %5.6'sında nörobruselloz saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise yalnızca birer olguda endokardit ve nörobruselloz tespit edildi; osteoartiküler tutulum ise literatürden daha fazla oranda saptandı. Bu durumun, kalça ve bel ağrısı tarifleyen hastalarda radyolojik tetkiklerin sık kullanımıyla ilişkili olduğu kanısındayız.

Brusellozlu olgularda, hematolojik bulgulara sık rastlanmaktadır. Hatta bazı hastalarda hematolojik hastalıkları taklit edebilir ve bruselloz tanısı gecikebilir (38). Demir ve arkadaşlarının (32) çalışmasında, hastaların %25'inde anemi, %11.7'sinde lökopeni ve %8.3'ünde trombositopeni saptanmıştır. Tatlı-Kış ve arkadaşlarının (36) çalışmasında ise hastaların %44'ünde hematolojik tutulum saptanmış olup anemi %37.8, lökopeni %3.6, trombositopeni %2.7 sıklığında tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise hematolojik bulgular arasında en sık görülen üç bulgu sırası ile anemi (%28), lökopeni (%10.6) ve trombositopeni (%8.5) idi. Brusellozda karaciğer tutulumu da sık görülmekte olup karaciğer enzim yüksekliğine rastlanmaktadır; %15-43 oranında karaciğer enzim yüksekliği tespit edilen çalışmalar mevcuttur (24,29,36). Çalışmamızda olguların %27.6'sında aspartat aminotransferaz (AST), %31.1'inde alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği saptandı.

Uluğ ve arkadaşlarının (39) çalışmasında, akut faz yanıtının göstergelerinden olan C-reaktif protein (CRP) değeri brusellozlu bireylerde kontrol grubuna göre yaklaşık altı kat daha yüksek bulunmuştur (39). Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda ise, brusellozlu olgularda %36-86 oranında CRP yüksekliği, %42-82 oranında ise eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) yüksekliği bildirilmiştir (24,36,40-42). Bizim çalışmamızda ise olguların %91.5'inde CRP yüksekliği, %48.3'ünde ESH yüksekliği saptandı.

Lokalize hastalığın olmadığı erişkin brusellozunda önerilen birinci seçenek ilaçlar; altı hafta süre ile oral rifampisin ve doksisiklin kombinasyonu ya da altı haftalık oral doksisikline ek olarak 7-10 günlük intravenöz gentamisin ya da 15 günlük streptomisin kullanımıdır (23). Çalışmamızda da hastaların %47.2'sine primer tedavi rejimlerinden biri verilmiş olup organ tutulumu olan %29.7 oranındaki hastaya da doksisiklin+rifampisin+gentamisin kombinasyonu başlanmıştı.

Bruselloz tedavisini takiben %5-15 oranında relaps görülebilmektedir (43). Çalışmamıza dahil ettiğimiz 236 hastanın %9.3'ü relaps bruselloz hastasıydı. Relaps nedeni; olguların %50'sinde tedavi süresinin az olması, %18.2'inde eksik dozda ilaç kullanımı olarak belirlenirken, %31.8 olguda neden belirlenemedi. Literatürde de relapsın nedenleri arasında; antibiyotik dozu ve süresinin yetersiz olması, tedaviye uyum sorunu veya lokalize tutulum varlığı yer almaktadır (7). Çalışmamızdaki relaps oranı ve nedenleri literatürle uyumludur.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak gerçekleştirilmesidir. Hastaların çoğundan kan kültürü alınmamış olması kültür pozitiflik oranın düşük olmasına neden olmuş olabilir. Hastalar büyük ölçüde poliklinikten takip edilip yatış verilmediği için kan kültürü alınma oranı da düşük kalmıştır.

Sonuç olarak; bruselloz ülkemiz için hala önemini koruyan bir infeksiyon hastalığıdır. Ateş, kas-eklem ağrısı ve terleme ile başvuran, epidemiyolojik öyküsü olan, akut faz reaktanı yüksekliği ve sitopenisi olan hastalarda ön tanıda yer almalıdır. Ayrıca KKKA ve diğer viral hemorajik hastalıkların ayırıcı tanısında bruselloz mutlaka akla gelmelidir.

Hasta Onamı

Olguların verileri hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendiği için hasta onamı alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12 Mayıs 2022 tarihinde 22-KAEK-101 karar numarasıyla onaylanmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – E.T.Y.; Tasarım – E.T.Y.; Denetleme – E.T.Y.; Kaynak ve Fon Sağlama – E.T.Y.; Malzemeler/Hastalar – Z.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme – Z.A.; Analiz ve/veya Yorum – E.T.Y.; Literatür Taraması – Z.A.; Makale Yazımı – E.T.Y., Z.A.; Eleştirel İnceleme – E.T.Y.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Laine CG, Scott HM, Arenas-Gamboa AM. Human brucellosis: Widespread information deficiency hinders an understanding of global disease frequency. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(5):e0010404. [CrossRef]
2. Godfroid J, Cloeckaert A, Liautard JP, et al. From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis. Vet Res. 2005;36(3):313-26. [CrossRef]
3. Lindquist D, Chu MC, Probert WWS. Francisella and brucella. In: Murray PR, Baron EJO, Jorgensen JH, et al., ed. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington, DC: ASM Press, 2007: 824.
4. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: An overview. Int J Infect Dis. 2003;7:173. [CrossRef]
5. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. Int J Antimicrob Agents. 2010;36(Suppl 1):S12. [CrossRef]
6. Yagupsky P. Detection of brucellae in blood cultures. J Clin Microbiol. 1999;37(11):3437-42. [CrossRef]
7. Bosilkovski M. Brucellosis: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. Wolter Kluwer UpToDate. [erişim 6 Ekim 2022]. https://www.uptodate.com/contents/brucellosis-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis
8. Poulou A, Markou F, Xipolitos I, Skandalakis PN. A rare case of *Brucella melitensis* infection in an obstetrician during the delivery of a transplacentally infected infant. J Infect. 2006;53(1):e39. [CrossRef]
9. Mesner O, Riesenberg K, Biliar N, et al. The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case. Clin Infect Dis. 2007;45(12):e135-40. [CrossRef]
10. Mantur BG, Mangalgi SS, Mulimani M. *Brucella melitensis*-a sexually transmissible agent? Lancet. 1996;347(9017):1763. [CrossRef]
11. Wang W, Liao Q, Wu X, et al. Potential risk of blood transfusion-transmitted brucellosis in an endemic area of China. Transfusion. 2015;55(3):586-92. [CrossRef]

12. Bruselloz istatistik verileri [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı. [erişim 6 Ekim 2022]. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-bruselloz/istatistik
13. Bulaşıcı hastalıkların ihbarı ve bildirim sistemi: Standart tanı sürveyans ve laboratuvar rehberi [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı [erişim 8 Kasım 2022]. https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1442,bhastaliktedavipdf.pdf?0/
14. Arkun R, Mete BD. Musculoskeletal brucellosis. Semin Musculoskelet Radiol. 2011;15(5):470-9. [CrossRef]
15. Coşkun Ö, Gül HC, Mert G, Beşirbellioğlu AB, Erdem H, Eyigün C. Brucellar epididymo-orchitis: A retrospective study. Trakya Univ Tip Fak Derg. 2009;26(3):220-5.
16. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. Circulation. 2021;143(5):e35-e71. Erratum in: Circulation. 2021;143(5):e228. Erratum in: Circulation. 2021;143(10):e784. [CrossRef]
17. Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. Clin Infect Dis. 2013;56(10):1407-12. [CrossRef]
18. Duygu F, Sari T, Kaya T, Bulut N. Brucellosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Arthropod Borne Dis. 2017;11(4):463-8.
19. Gül Ö, Binay UD, Barkay O, Karakeçili F. [The importance of differential diagnosis during pandemic: A case report with coexistence of COVID-19, brucellosis and Crimean-Congo hemorrhagic fever]. Mikrobiyol Bul. 202;56(2):365-70. Turkish. [CrossRef]
20. Karakeçili F, Çıkman A, Akın H, Gülhan B, Özçiçek A. A case of brucellosis and Crimean-Congo hemorrhagic fever coinfection in an endemic area. Mikrobiyol Bul 2016;50(2):322-7. [CrossRef]
21. Metin O, Teke TA, Gayretli-Aydin ZG, et al. A case of brucellosis mimicking Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Infect Public Health 2014;341(14):174-9. [CrossRef]
22. Almış H, Yakıncı C. A case of brucellosis misdiagnosed as Crimean-Congo hemorrhagic fever. Mikrobiyol Bul. 2012;46(3):475-9.
23. Brucellosis [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO). [erişim 10 Ekim 2022]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis#:~:text=Treatment%20options%20include%20doxycycline%20100,%2D900mg
24. Tartar-Sağmak A. [Brucellosis: Retrospective evaluation of cases.] F Ü Sağ Bil Tıp Derg. 2014;28(3):111-5. Turkish.
25. Gür A, Geyik MF, Dikici B, et al. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. Yonsei Med J. 2003;44:33-44. [CrossRef]
26. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis: the value of bone marrow culture. J Infect Dis. 1986;153(1):122-5. [CrossRef]
27. Özkurt Z, Erol S, Tasyaran MA, Kaya A. Detection of *Brucella melitensis* by the BacT/Alert automated system and *Brucella* broth culture. Clin Microbiol Infect. 2022;8(11):749-52. [CrossRef]
28. Mantur BG, Mulimani MS, Bidari HB, Akki AS, Tikare NV. Bacteremia is as unpredictable as clinical manifestations in human brucellosis. Int J Infect Dis. 2008;12(3):303-7. [CrossRef]
29. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. Int J Infect Dis 2010;14(6):e469-78. [CrossRef]
30. Köse Ş, Serin-Senger S, Akkoçlu G, et al. Clinical manifestations, complications, and treatment of brucellosis: evaluation of 72 cases. Turk J Med Sci. 2014;44(2):220-3. [CrossRef]
31. Hasanjani Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, et al. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. Epidemiol Infect 2004;132:1109-14. [CrossRef]
32. Işlak-Demir M, Kader Ç, Yalçın Çolak N, et al. [Evaluation of brucellosis cases]. Bozok Med J. 2017;7(3):47-51. Turkish.
33. Kara SS, Aslan MH, Volkan B, Özel M, Fettah A. [Retrospective evaluation of 94 pediatric patients with brucellosis diagnosis.] Kocatepe Med J. 2016;17(2):60-5. Turkish.
34. Griggs JF. Chronic brucellosis: diagnostic points noted in one hundred cases. Cal West Med. 1943;58:118-25.
35. Şahin M, Cesur S, Enki S. [Eighty-three cases of brucella infection from an endemic region.] Ortadogu Med J. 2019;11(2):101-6. Turkish. [CrossRef]
36. Tatlı-Kış T, Kış M, Köse Ş. [Evaluation of etiology, clinical course and complications of 111 brucellosis cases; a retrospective study]. Mersin Üniv Saglık Bilim Derg. 2020;13(3):339-47. Turkish. [CrossRef]
37. Gürsoy B, Tekin-Koruk S, Sırmatel F, Karaağaç L. [Brucellosis. An evaluation of 140 cases]. Klimik Derg. 2008;21(3):101-4. Turkish.
38. Sarı İ. Hematolojide sık görülmeyen infeksiyonlar: bruselloz [Tam metin]. In: 35. Ulusal Hematoloji Kongresi (7-10 Ekim 2009, Antalya) Kitabı. İstanbul: Türk Hematoloji Derneği, 2009:115-8.
39. Uluğ M, Can-Uluğ N, Selek Ş. [Levels of acute phase reactants in patients with acute brucellosis]. Klimik Derg. 2010;23(2):48-50. Turkish. [CrossRef]
40. Güler M, Avcı M, Gökgöz A. [Ninety-six cases of brucellosis: a retrospective evaluation]. Klimik Derg. 2019;32(2):168-73. Turkish. [CrossRef]
41. Ibak G, Hamdi S, Onur K, Unal O, Guloglu G, Akcamet FZ. Brucellosis: Evaluation of 201 cases in an endemic area of Mediterranean Basin. Acta Medica Mediterr. 2014;30:121.
42. Yüce A, Alp-Çavuş S, Yapar N, Çakır N. [Brucellosis: An evaluation of 55 cases]. Klimik Derg. 2006;19(1):13-7. Turkish. [CrossRef]
43. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. PLoS Med. 2007;4(12):e317.9:13-7. [CrossRef]